

WIRKUNGEN DES ERGOTAMINTARTRATES AUF DIE
HYALURONIDASEAKTIVITÄT

Gudrun Junginger

1964

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

Volume 100
Part 1
1970

Published by
the Royal Anthropological Institute
21, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.2

March 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0111

WIRKUNGEN DES ERGOTAMINTARTRATES AUF DIE
HYALURONIDASEAKTIVITÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudrun Junginger
aus Vaihingen/Enz

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 7. 1964



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik	5
Eigene Versuche	8
Methodik	8
Versuchsreihen	8
Statistische Auswertung	10
Tabellen und Abbildungen	17
Diskussion	36
Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	39

PROBLEMATIK

In der Rheumatherapie schreibt man einer hyaluronidasehemmenden Wirkung der Antirheumatica einen entscheidenden Teileffekt zu (1). Unter den hyaluronidasehemmenden Substanzen sind Salicylate (2, 3, 4), Phenylbutazon (5), Chloräthylbenzmethoxazon (6), Nebennierenrindensteroid (7) und Moorbäder (8, 9, 10) zu erwähnen, mit denen Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung durchgeführt wurden.

In Versuchen verfolgte man unter Anwendung eines auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeltestes den Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung dieser Substanzen. Es konnte gezeigt werden, daß dieselbe bei intakten und hypophysektomierten Ratten eindeutig ist, bei adrenaletomierten Tieren jedoch ausbleibt (11). Die Nebenniere ist also entscheidend für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung. DOMENJOZ (12) konnte an der Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren, wodurch die inkretorische Funktion der Nebennierenrinde angezeigt wird, beobachten, daß die antirheumatischen Substanzen außer den Nebennierenhormonen die Nebennierenrinde stimulieren. Bei hypophysektomierten Tieren fällt dieser Ascorbinsäuredepletionseffekt der Nebenniere aus, obwohl der hyaluronidasehemmende Effekt erhalten bleibt (13). Daraus folgt, daß im Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung die Rindenstimulierung der Nebenniere zwar eine mitlaufende Reaktion darstellt, aber nicht entscheidend ist.

Die hyaluronidasehemmende Funktion entsprechender Substanzen kann demzufolge allein über eine Nebennierenmark- bzw. Katecholaminwirkung laufen. Diese These konnte durch Versuchsergebnisse erhärtet werden, bei denen durch Adrenalin und Noradrenalin sowohl an intakten (4), als auch an adrenaletomierten (14, 15) Tieren eine hyaluronidasehemmende Wirkung erzielt werden konnte.

Durch Ergotamintartrat, ein Adrenolytikum, konnte diese Wirkung des Adrenalins, Noradrenalins, sowie die der untersuchten hyaluronidasehemmenden Stoffe blockiert werden (4). Ganglienblocker, wie Pendiomid, die nach EICHHOLTZ (16) u. a. als sympathisches Ganglion das Nebennierenmark blockieren, heben ebenso wie eine Adrenaletomie die hyaluronidasehemmende Wirkung der entsprechenden Prüfsubstanzen auf (17), jedoch nicht die der experimentell zugeführten Nebennierenmarkhormone, Adrenalin und Noradrenalin, da die hyaluronidasehemmende Wirkung nicht peripher, sondern durch das Nebennierenmark blockiert wird (17). Diese Versuche mit Ergotamin und Pendiomid bewiesen eindeutig die zentrale Stellung des Nebennierenmarks im Ablauf der Hyaluronidasehemmung.

In der weiteren Analyse des hyaluronidasehemmenden Wirkungsmechanismus der Katecholamine konnte gezeigt werden, daß die Hyaluronidasehemmung erst

auftritt, wenn die Pupillenreaktion - also die primäre Adrenalinwirkung - abgeklungen ist (15). Diese Verzögerung kann einer Latenzzeit entsprechen, in der chemische Prozesse eingeschaltet sind, oder aber es werden erst Adrenalinabbauprodukte wirksam. Es könnte auch eine vagale Gegenregulation der ausschlaggebende Faktor sein. Ebenso wäre ein dynamischer Effekt im Sinne einer Änderung des Katecholamin-Blutspiegels denkbar, der die Hyaluronidasehemmung bewirkt.

Zur Beantwortung dieser Annahmen erhielten adrenaletomierte Ratten (Adrenaletomie, um reaktive Markeinflüsse auszuschalten) eine zweistündige Adrenalininfusion. Es zeigte sich, daß während dieser Dauerinfusion keine Hyaluronidasehemmung eintrat (18).

Die Vermutung einer Latenzzeit und die Wirkung von Adrenalinabbauprodukten konnte damit ausgeschlossen werden. Da jedoch nach Absetzen der Infusion, sowie nach experimentell verabreichten Adrenalinspitzen auf einen vorher durch eine Dauerinfusion erhöhten Adrenalin Spiegel eine Hyaluronidasehemmung auftrat (18), liegt die Erklärung des Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung mit einem dynamischen Effekt, nämlich mit dem Abfall des Katecholamin-Blutspiegels nahe. Durch monoaminoxidasehemmende Substanzen, die die Katecholaminfreisetzung aus dem Mark verzögern, senkte man experimentell den normalen Adrenalin-Blutspiegel unter das Normal-Niveau und konnte auch hier den Effekt der Hyaluronidasehemmung beobachten (19).

Es bleibt noch die Möglichkeit der Hyaluronidasehemmung durch eine primäre vagale Gegenregulation zu untersuchen. Sie ließ sich ausschließen, da adrenaletomierte Tiere keine Hyaluronidasehemmung auf Acetylcholin und Prostigmin zeigten (20, 21).

Die zusätzliche Beteiligung körpereigener Substanzen am Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung im Anschluß an die Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark wird diskutiert und untersucht. In Frage kommen Heparin und Histamin, deren hyaluronidasehemmende Wirkung in vivo und im Falle des Heparins auch in vitro bekannt ist (22).

Ergotamin und Pendiomid blockieren nach oben beschriebenen Versuchen den hyaluronidasehemmenden Effekt entsprechend wirksamer Substanzen. Ergotamin bewirkt allein auch eine Hyaluronidasehemmung (23), Pendiomid allein anscheinend jedoch nicht (24). Der Wirkungsmechanismus des Ergotamins läßt sich durch seine pharmakologische Wirkung auf die Katecholamine erklären. Einmal wirkt es lytisch auf vorhandenes Adrenalin bzw. Noradrenalin im Blut und löst möglicherweise so eine Hyaluronidasehemmung aus. Andererseits blockiert es aber die hyaluronidasehemmende Wirkung anderer Substanzen, indem es freigesetztes oder zugeführtes Adrenalin sowie Noradrenalin in ihrer Wirkung aufhebt, wobei Wirkungen auf den normalen Katecholaminspiegel nicht mehr zum Tragen kommen. Bedingt vergleichbare Verhältnisse liegen im Regitin-Test vor, wo bei normalem Blutspiegel die Blutdrucksenkung gering ist, bei pathologisch erhöhter Hormon-

Ausschüttung aus dem Nebennierenmark dagegen sehr groß wird. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die hyaluronidasehemmende Wirkung adrenolytischer Substanzen wäre eine reaktive Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark, die dann allerdings erst zu einem Zeitpunkt nach Abklingen der Ergotaminwirkung hyaluronidasehemmend wirksam werden könnte. Schließlich ist die Tatsache einer blockierenden Wirkung auf den hyaluronidasehemmenden Effekt experimentell zu geführten Adrenalins durch Ergotamin dadurch zu erklären, daß das vor der Adrenalinapplikation injizierte Ergotamin bereits den peripheren Angriff des Adrenalins blockiert und damit den Adrenalineffekt nach Adrenalinapplikation nicht mehr aufzuheben läßt. Pendiomid kann durch Blockierung des Nebennierenmarks die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen unterbinden. Die Basalsekretion des Nebennierenmarks, durch die ohne Stimulierung Katecholamine freigesetzt werden, ist jedoch durch Pendiomid anscheinend nicht beeinflußbar, weshalb es das Hyaluronidase-Spreading allein nicht hemmen kann.

Einen Hinweis auf die Möglichkeit einer Katecholaminfreisetzung ohne Stimulierung des Nebennierenmarks zeigt folgendes Versuchsergebnis (21):

Acetylcholin bewirkt an intakten Ratten eine Hyaluronidasehemmung, da durch diesen Vagusstoff eine gegenregulatorische Adrenalinausschüttung hervorgerufen wird. Diese Hyaluronidasehemmung kann durch Ergotamin, nicht aber durch Ganglienblocker, wie Pendiomid, aufgehoben werden, da die Adrenalinausschüttung nicht an Stimulierung gekoppelt ist, sondern ein gegenregulatorisches Erfordernis darstellt.

Nachdem auf Grund der bisher diskutierten Versuchsergebnisse angenommen werden konnte, daß Ergotamin keine Einwirkung auf das Nebennierenmark im Sinne einer Stimulierung ausübt, sollte in der vorgelegten Arbeit geklärt werden, welchen Einfluß die Adrenalectomie und die Nebennierenmarkblockade durch einen Ganglienblocker auf den das Hyaluronidase-Spreading hemmenden Effekt des Ergotamins besitzen. Nach den bisherigen Untersuchungen war zu erwarten, daß eine Beeinflussung des Ergotamineffektes nicht festzustellen ist. Im Zuge dieser Untersuchungen sollte außerdem festgestellt werden, ob eine Ergotamingabe vor Applikation des Ganglienblockers abweichende Verhältnisse von der alleinigen Applikation einer dieser Substanzen ergibt. Ferner prüften wir die Wirkung des Adrenalins bei adrenalectomierten Tieren, wenn vorher in zwei verschiedenen Zeitabständen Ergotamin gegeben wurde, wobei beobachtet werden sollte, ob die Verhältnisse denen bei intakten Ratten gleichen.

Methodik und Versuchsanordnung

Zur Sichtbarmachung einer Hyaluronidasehemmung wählten wir den auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeltest an. Bei diesem Verfahren wurden je drei gleiche Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidase-quaddeln streng intrakutan in die Bauchhaut der Tiere gespritzt. Zehn Minuten post injectionem wurde die Ausbreitung des Farbstoffes auf das benachbarte Film übertragen. Die planimetrische Messung in Quadratmillimetern lieferte dann genaue Werte über die Größe der Farbstoffflecken und damit die entsprechende Ausbreitungshemmung, was einer Hyaluronidasehemmenden Wirkung gleichkommt, in Beziehung setzen.

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Ratten im Gewicht von 145 bis 230 g. Die Narkose leiteten wir mit einem Äthernarkotikum, totalisiert dann 0,02 g/100 g Tier Evipan. Bei Versuchszitron über 40 Minuten applizierte, wir zusätzlich 0,0083 g/100 g Tier Lidocainnatrium. Die Farbstoff-Lösung konsistiert wir mit 0,06 mg/ml-Orangebraun-Stammlösung, 0,2 ccm 0,9% Quaddel. Zur Herstellung der Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung wurde eine Thomsenapollen-Hyaluronidase (Kunitz) mit 100 IE in 2 ccm der oben genannten Farbstoff-Lösung gelöst, so daß bei Injektion von 0,2 ccm Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung 1,0 IE verabreicht wurden. Die Lokalisation der Quaddeln auf der Bauchhaut wurde nach dem lateinischen Quadrat vorgenommen, wobei bei je einem Versuchstier je eine Lokalisationsmöglichkeit bei je einem Versuchstier einmal appliziert wurde. Die Anordnung wurde so gewählt, daß Lokalisation 1 und 2 unter dem rechten bzw. linken Rippenbogen, 3 und 4 in der rechten bzw. linken Mitte, 5 und 6 über der rechten bzw. linken Leistenbeuge zu liegen kam.

Alle Versuchstiere wurden an adrenalektomierten Tieren durchgeführt, die 48 Stunden vor Versuchsbeginn operiert worden. Nach Untersuchungen von KARG ist in dieser Zeitspanne noch keine Regeneration von funktionstüchtigem akzessorischem Nebennierengewebe zu erwarten. Der Grundmuskul zeigt ein Minimum, auch der Thorn-Test fällt negativ aus.

Versuchsreihen

Vom Versuchsbeginn wurde jeweils ein Leerwert mit einer reinen Farbstoff- und einer Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel ermittelt. Danach wurden die entsprechenden Prüfsubstanzen zu den jeweiligen Versuchsserien gespritzt.

Versuchsreihe 1

Adrenalektomierte Tiere

Leerwert

Applikation von 0,8 mg/100 g Tier Ergotamintartrat (Gynergen) subcutan,

Teilversuchsreihe 1a: nach 15' und 45' werden die typischen Quaddelpaare gesetzt.

Teilversuchsreihe 1b: nach 30' und 60' Quaddelsetzung.

Versuchsreihe 2

Intakte Tiere

Leerwert

Applikation von Ergotamintartrat (Gynergen) 0,8 mg/100 g Tier subcutan 20' vor Pendiomidgabe 5 mg/Tier i.v. in die vena femoralis.

Teilversuchsreihe 2a: nach 5' und 45' werden jeweils Quaddelpaare gesetzt.

Teilversuchsreihe 2b: nach 15' und 90' Quaddelsetzung.

Versuchsreihe 3

Adrenalektomierte Tiere

Leerwert

Applikation von Ergotamintartrat (Gynergen) 0,8 mg/100 g Tier subcutan 20' vor Adrenalingabe 1 γ /100 g Tier subcutan.

Nach 5' und 45' Quaddelsetzung.

Versuchsreihe 4

Adrenalektomierte Tiere

Leerwert

Applikation von Ergotamintartrat (Gynergen) 0,8 mg/100 g Tier subcutan 30' vor Adrenalingabe 1 γ /100 g Tier subcutan.

Nach 5' und 45' Quaddelsetzung.

Versuchsreihe 5

Intakte Tiere

Leerwert

Applikation von Pendiomid 5 mg/Tier i.v. in die vena femoralis 30' vor Ergotamidingabe (Gynergen) 0,8 mg/100 g Tier subcutan.

Teilversuchsreihe 5a: nach 15' und 45' Quaddelsetzung.

Teilversuchsreihe 5b: nach 30' und 60' Quaddelsetzung.

Die Einzelergebnisse gehen aus den Tabellen 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5a, 5b hervor.

1. Mathematisch-statistisches Modell und statistische Methodik

Innerhalb jeder Versuchsreihe bzw. Teil-Versuchsreihe wurden je 6 Versuchstiere unter gleichen experimentellen Bedingungen unterzogen. Bei jedem Versuchstier wurden 6 Quaddeln unter 6 verschiedenen Bedingungen gesetzt. Hinsichtlich ihrer Ausbreitungsgeometrie (Abb. 1) muß dann betont werden, daß der angegebene Meßwert bezieht sich auf die Fläche der Quaddeln zu einem Zeitpunkt nach dem Setzen, ausgedrückt in mm^2 .

Die 6 Quaddeln je Versuchstier unterscheiden sich einmal hinsichtlich ihres Typus - reine Farbstoff-Quaddel (z.B. Farbmilch - Farbmilch-Quaddel -) oder anderen hinsichtlich des Zeitpunktes (tendenziell 2. Versuchstier, zu dem sie gesetzt wurden). Für jeden Quaddel-Typus wurde zusätzlich eine Kontroll-Quaddel einer Substanz eine Kontroll-Quaddel gesetzt; außerdem zu zwei festen ersten Zeitpunkten nach Applikation einer Prüfsubstanz, den sog. Versuchstieren, nochmals eine Quaddel. Wir bezeichnen diese 6 verschiedenen Quaddeln als die "Verfahren" des Versuches.

Da jede Quaddel an einer anderen Stelle der Bauchhaut des Versuchstieres gesetzt werden muß, hat jedes Verfahren auf diesem Versuchsfeld (namlich der Bauchhaut der Versuchstiere) eine andere Lokalisation. Um systematische Effekte dieser Lokalisationen auszuschalten, wurden die 6 Verfahren den 6 möglichen Lokalisationen mit Hilfe eines "Lateinischen Quadrates" so zugeordnet, daß innerhalb der Gruppe von 6 Versuchstieren jedes Verfahren auf jeder Lokalisation genau einmal angewendet wurde.

Entsprechend dieser Versuchsanordnung lagte wir bei statistischen Auswertung ein lineares statistisches Modell mit festen Effekten zugrunde, wobei wir folgende systematische Faktoren berücksichtigten:

Versuchstiere	(Index i),
Verfahren	(Index j),
Lokalisationen	(Index k).

Bezeichnet x_{ijk} den am i-ten Versuchstier unter dem j-ten Verfahren in der k-ten Lokalisation beobachteten Meßwert, so wird in dem linearen statistischen Modell angenommen, daß sich dieser Meßwert in der Form

$$x_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ijk}, \quad i, j, k = 1, 2, \dots, 6,$$

darstellen laßt. μ , α_i , β_j , γ_k sind hierin Konstante, die bzw. nur von dem Versuchstier, dem Verfahren, der Lokalisation abhängen und den Einfluß dieser systematischen Faktoren auf den Meßwert ausdrücken. ε , das sog. Störterm, ist eine rein rechnerische Größe, die auf die statistische Interpretation der Meßergebnisse keinen Einfluß besitzt.

Von der Größe ε_{ijk} , welche die Abweichung zwischen dem beobachteten Meßwert x_{ijk} und dem "Erwartungswert" $\alpha_i + \beta_j + \gamma_k$ ausdrückt, wird vorausge-

setzt, daß sie normalverteilt ist mit dem Erwartungswert $E(\epsilon_{ijk}) = 0$ und der Streuung $\sigma^2 = \sigma^2(\epsilon_{ijk})$, wobei σ nicht von den Indizes i, j, k abhängen soll. Die Streuung σ bzw. die Varianz σ^2 bringt denjenigen Anteil der Variabilität der Meßwerte zum Ausdruck, der nicht auf die systematischen Faktoren zurückgeführt werden kann. Dementsprechend ist σ bzw. σ^2 als Versuchsstreuung bzw. Versuchsvariabilität anzusehen und ein Maß für die Präzision des Versuches.

Primäre Aufgabe der statistischen Auswertung ist die Schätzung der Parameter des Modelles und der Varianz σ^2 . Die Parameter $\alpha_j, \beta_j, \gamma_k$ sind allerdings nicht direkt schätzbar; schätzbar sind nur ihre Abweichung vom Generalmittel und damit auch die Differenz zwischen den Werten des gleichen Parameters, die zu verschiedenen Stufen des zugehörigen systematischen Faktors gehören. Die Schätzungen selber werden nach der Methode der kleinsten Quadrate vorgenommen.

Die Schätzung der Varianz σ^2 erfolgt im Rahmen einer mehrfachen Varianz-Analyse, bei der verschiedene Hypothesen über die Parameter geprüft werden. Sie ergibt sich dort als das MAQ der Rest-Varianz.

In den Varianz-Analysen wird durch den Vergleich bestimmter Varianz-Komponenten mit der Rest-Varianz, d.h. mit der Schätzung von σ^2 , das Verhalten der Konstanten des statistischen Modells geprüft, und zwar werden die nachstehenden Hypothesen mit den angegebenen Varianz-Komponenten geprüft:

Hypothese: $\alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_6$

mittels der Varianz-Komponente "Zwischen Tieren";

Hypothese: $\beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_6$

mittels der Varianz-Komponente "Zwischen Verfahren";

Hypothese: $\gamma_1 = \gamma_2 = \dots = \gamma_6$

mittels der Varianz-Komponente "Zwischen Lokalisationen".

Für die Interpretation der Versuchsergebnisse ist nur die Hypothese über die Parameter β_j von Bedeutung, da in ihr das Verhalten der 6 Quaddeln unter den verschiedenen Bedingungen des Versuches geprüft wird. Etwaige Unterschiede zwischen den Parametern β_j können dabei durch verschiedene Faktoren bedingt sein:

1. Unterschiede in der Ausbreitung der beiden Quaddel-Typen generell;
2. Unterschiede in der Ausbreitung der Kontroll-Quaddel und den Quaddeln zu den Versuchszeiten innerhalb jedes Quaddeltypus;
3. Unterschiede zwischen der Ausbreitung der Quaddeln zu den beiden Versuchszeiten innerhalb jedes Quaddeltypus.

Aus methodischen Gründen lassen sich nur diese Faktoren dahingehend prüfen, ob sie für Unterschiede in der Ausbreitung der Quaddeln verantwortlich sind. Dies geschieht ebenfalls in den Varianz-Analysen durch eine orthogonale Zerlegung der Varianz-Komponente "Zwischen Verfahren". Es werden hierzu die Varianz-Komponenten

1. "Zwischen Quaddel-Typen";
2. "Zwischen Kontrolle und Versuchszeiten (F) bzw. (FH)";
3. "Zwischen Versuchszeiten",

die in dieser Reihenfolge zu den oben angeführten Faktoren gehören, mit der Rest-Varianz verglichen.

Der Vergleich der Varianz-Komponenten mit der Rest-Varianz geschieht durch den F-Test. Wenn der hierbei ermittelte Prüf-Wert F_{emp} in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die nicht größer als 5% bzw. 1% bzw. 0,1% ist, so ist die betreffende Varianz-Komponente statistisch schwach, ausreichend bzw. stark gesichert größer als die Rest-Varianz. Nur in diesem Falle liegt ein statistisch gesicherter Einfluß des zugehörigen systematischen Faktors vor.

Zur Kennzeichnung des Verhaltens des Quaddels zu den Versuchszeiten gegenüber den zugehörigen Kontrollen bedienen wir uns der "Mittelwertdifferenz" $\delta(t)$: Ist $\bar{x}(K)$ der Mittelwert aller Kontrollen eines Quaddel-Typus, $\bar{M}(t)$ der Mittelwert aller Meßwerte zur Versuchszeit t des gleichen Quaddel-Typus (jeweils als Mittelwert über die 6 Versuchstiere bestimmt), so ist

$$\delta(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K).$$

$\delta(t)$ ist dabei ein Schätzwert für die Differenz zwischen den Konstanten μ_j , die zur Kontrolle bzw. Versuchszeit t dieses Quaddel-Typus gehören.

Eine statistisch gesicherte Veränderung eines Quaddel-Typus zum Zeitpunkt t gegenüber der zugehörigen Kontrolle liegt nur vor, wenn $\delta(t)$ statistisch gesichert von Null verschieden ist. Dies wird ebenfalls in den Varianz-Analysen mittels der orthogonalen Zerlegung der Varianz-Komponente "Zwischen Verfahren" geprüft. Auch hier wird angegeben, mit welcher Sicherheit bzw. Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, daß $\delta(t) = 0$ ist.

2. Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung haben wir in den Tabellen zusammengestellt, deren Bezeichnung folgendermaßen ist: 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5a, 5d.

Im oberen Teil der Tabellen sind die Varianz-Analysen angegeben, es bedeutet hierin

- SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ: Mittleres Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- n: Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- F_{emp} : Varianz-Quotient (Verhältnis der Varianz-Komponenten und der Rest-Varianz (nur angegeben wenn die Varianz-Komponente zahlenmäßig größer als die Rest-Varianz ist);
- p: Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten F_{emp} in der zugehörigen F-Prüfverteilung, zugleich Irrtums-

wahrscheinlichkeit beim Verwerfen der zugehörigen Hypothese (nur angegeben, wenn $p < 5,0\%$ ist).

Am Fuße der Varianz-Analyse haben wir die aus der Rest-Varianz ermittelte Versuchsstreuung s (Schätzung für σ) angegeben; aus ihr wurden die Vertrauensintervalle für die Mittelwerte und die Mittelwertsdifferenzen (s. unten) errechnet.

Im zweiten Teil der Tabelle sind für jede Versuchsstufe (Verfahren) die Mittelwerte aus den Beobachtungen an allen 6 Tieren angegeben, einschließlich der zugehörigen 95 %-Vertrauensintervalle (Spalte $\bar{x}$). Die Spalte $\sigma(t)$ enthält die Mittelwertsdifferenzen ebenfalls einschließlich der zugehörigen 95 %-Vertrauensintervalle. In der Spalte "Sicherung" wurde angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit die Aussage, daß $\sigma(t) = 0$ sei, behaftet ist (nur angegeben, wenn diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 5 % ist). Die Spalte "Hemmung" schließlich enthält die in üblicher Weise prozentualisierte Hemmung.

3. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung

In keiner Versuchsreihe konnte eine statistisch gesicherte Abweichung der reinen Farbstoff-Quaddel zu den Versuchszeiten gegenüber der zugehörigen Kontrolle beobachtet werden. Es genügt somit, weiterhin nur das Verhalten der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zu diskutieren.

Versuchsreihe 1

Hier liegt zu allen Versuchszeiten eine statistisch hoch gesicherte Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor, die, gemessen an den Mittelwertsdifferenzen, zu allen Zeitpunkten praktisch den gleichen Wert besitzt.

Versuchsreihe 2

Hier liegt nur zu den Zeitpunkten 5' und 45' eine statistisch gesicherte Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor.

Versuchsreihe 3

Hier liegt zu dem Zeitpunkt 5' eine statistisch schwach gesicherte, zu dem Zeitpunkt 45' eine statistisch hoch gesicherte Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor. Damit unterscheidet sich das Verhalten der adrenaletomierten Tiere deutlich von demjenigen der Normaltiere unter gleichen sonstigen Versuchsbedingungen. Dieser Unterschied wird besonders deutlich beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen entsprechender Versuchszeiten.

Versuchsreihe 4

Hier liegen insofern analoge Verhältnisse vor wie in der Versuchsreihe 3, als bei den Normaltieren unter entsprechenden Versuchsbedingungen die auftretenden Hemmungen statistisch gesichert sind, jedoch die Größe der Hemmung, gemessen an den Mittelwertsdifferenzen, bei den adrenaletomierten Tieren weitaus stärker ist.

Versuchsreihe 5

Es trat zu allen Zeitpunkten eine statistisch hoch gesicherte Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor.

Bemerkung zur Versuchsvariabilität

Die Versuchsvariabilität, d. h. das MAQ der Wert-Varianz der Varianz-Analysen, ist bei den vorliegenden Versuchen im allgemeinen nicht sehr groß, sie ist allerdings in statistisch gesicherter Weise nicht niedrig genug für die einzelnen Versuchsreihen. Es ist zu vermuten, daß dies mit der jeweiligen Versuchsanordnung zusammenhängt, die eine mehr oder minder gleichartige Reaktion der Tiere mit sich bringt, andererseits kann dann auch ein Übungseffekt zum Ausdruck kommen.

Im Mittel über alle Versuchsreihen beträgt die Versuchsstreuung

$$s = 9,43 \text{ mm}^2.$$

Für Mittelwerte aus 6 Tieren ergibt sich hieraus ein 95%-Vertrauensintervall von

$$\pm 7,55 \text{ mm}^2,$$

und für Mittelwertsdifferenzen aus Mittelwerten aus je 6 Tieren ein Vertrauensintervall von

$$\pm 10,66 \text{ mm}^2.$$

Die Methode kann somit, im Hinblick darauf, daß es sich um eine biologische Methode handelt, als sehr genau angesehen werden (Die Vertrauensintervalle sind wesentlich kleiner als 10 % der zugehörigen Mittelwerte.).

Versuchsergebnisse

Versuchsreihe 1

An adrenaletomierten Tieren wurde der Einfluß der Ergotaminsäure allein auf das Hyaluronidase-Spreading untersucht. Es trat zu allen Zeitpunkten eine statistisch hoch gesicherte Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auf.

Versuchsreihe 2

An intakten Tieren sollte festgestellt werden, welche Wirkung eine Ergotamin-Applikation 20 Minuten vor Pendlomidgabe erzielt. Es ließ sich nur zu den Zeitpunkten 5 Minuten und 45 Minuten, nicht zu 15 Minuten und 30 Minuten, eine statistisch gesicherte Hemmung beobachten.

Versuchsreihe 3

Adrenaletomierten Tieren wurde Ergotamin 20 Minuten vor Adrenalin verabreicht. Die auftretende Hyaluronidasehemmung ließ sich zum Zeitpunkt 5 Minuten statistisch schwach, zum Zeitpunkt 45 Minuten statistisch hoch sichern.

Versuchsreihe 4

Adrenaletomierten Tieren wurde Ergotamin 30 Minuten vor Adrenalin gespritzt. Die beobachtete Hyaluronidasehemmung konnte zum Zeitpunkt 5 Minuten und zum Zeitpunkt 45 Minuten statistisch hoch gesichert werden.

Versuchsreihe 5

An intakten Tieren wurde durch Pendiomid 30 Minuten vor Ergotamingabe eine Nebennierenmark-Blockade gesetzt. Zu allen Versuchszeiten erfolgte eine statistisch hoch gesicherte Hemmung der Hyaluronidase-Wirkung.

Tabellen und Abbildungen

Versuchsreihe 1a
Adrenalektomierte Tiere

Tier Nr.	Gewicht in g	<u>Ergotamin</u>					
		Leerversuch		15' nach Ergotamin-Gabe		45' nach Ergotamin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	200	128	214	131	180	122	175
2	210	140	203	126	162	131	173
3	190	145	200	140	173	144	165
4	170	125	205	128	167	125	170
5	190	140	219	133	180	148	190
6	200	140	210	140	188	131	190

<u>Lokalisation</u>							
1	6	4	5	1	3	2	
2	3	2	4	6	5	1	
3	5	1	2	3	4	6	
4	4	6	1	5	2	3	
5	2	3	6	4	1	5	
6	1	5	3	2	6	4	

TABELLE 1a

Versuchsreihe 1b

Adrenalektomierte Tiere

Ergotamin

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		30' nach Ergotamin-Gabe		60' nach Ergotamin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	190	128	210	128	190	146	180
2	200	130	216	130	175	135	165
3	190	121	220	129	200	131	185
4	160	132	228	128	183	124	181
5	160	130	215	129	165	128	178
6	160	118	208	115	160	116	158

Lokalisation

1	6	2	1	4	3	5
2	3	5	2	1	4	6
3	4	6	5	2	1	3
4	1	3	6	5	2	4
5	2	4	3	6	5	1
6	5	1	4	3	6	2

TABELLE 1b

Versuchsreihe 1a

Adrenalektomierte TiereErgotamin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1,054	211	4,65	1,0 %
Zwischen Verfahren	5	29,167	5,833	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	333	67	1,47	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	24,911	24,911	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u. Vers. Zt. (F)	1	38	38	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	1	1	-	-
Zwischen Kontr.u. Vers. Zt. (FH)	1	4,203	4,203	92,78	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	14	14	-	-
Rest-Varianz	20	905	45		
Gesamt-Varianz	35	31,459	899		

Versuchsstreuung: $s = 6,7 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\sigma(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	136 $\pm$ 5,7			
FH _v	209 $\pm$ 5,7			
F _{15'}	133 $\pm$ 5,7	- 3 $\pm$ 8,1	-	-
FH _{15'}	175 $\pm$ 5,7	- 34 $\pm$ 8,1	0,1 %	45,2 %
F _{45'}	134 $\pm$ 5,7	- 2 $\pm$ 8,1	-	-
FH _{45'}	177 $\pm$ 5,7	- 32 $\pm$ 8,1	0,1 %	42,2 %

TABELLE 1c

Versuchsreihe 1b

Adrenalektomierte Tiere

Ergotamin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.435	287	5,18	1,0 %
Zwischen Verfahren	5	41.128	8.226	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	267	53	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	34.782	34.782	100,0	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt.(F)	1	12	12	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	37	37	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt.(FH)	1	6.241	6.241	100,00	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	56	56	1,01	-
Rest-Varianz	20	1.107	55		
Gesamt-Varianz	35	43.937	1.255		

Versuchsstreuung: $s = 7,4 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\hat{\sigma}^2(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _V	127 $\pm$ 6,3			
FH _V	216 $\pm$ 6,3			
F _{30'}	127 $\pm$ 6,3	0 $\pm$ 9,0	-	-
FH _{30'}	179 $\pm$ 6,3	- 37 $\pm$ 9,0	0,1 %	42,2 %
F _{60'}	130 $\pm$ 6,3	+ 3 $\pm$ 9,0	-	-
FH _{60'}	175 $\pm$ 6,3	- 41 $\pm$ 9,0	0,1 %	47,1 %

TABELLE 1d

Versuchsreihe 2a

Normaltiere - Ergotamin 20' vor Pendiomid

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		5' nach		45' nach	
				Pendiomid-Gabe		Pendiomid-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	200	125	200	133	180	128	191
2	180	124	223	114	194	125	216
3	190	107	210	114	192	108	210
4	200	115	220	112	190	120	189
5	200	120	205	119	195	119	173
6	230	119	212	107	185	113	186

Lokalisation

1	5	1	2	3	4	6
2	2	5	6	4	1	3
3	6	2	3	1	5	4
4	3	6	4	5	2	1
5	4	3	1	2	6	5
6	1	4	5	6	3	2

TABELLE 2a

Versuchsreihe 2b

Normaltiere - Ergotamin 20' vor Pendiomid

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		15' nach Pendiomid-Gabe		90' nach Pendiomid-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	190	110	250	121	240	120	240
2	180	131	208	125	209	128	210
3	180	130	195	124	186	126	186
4	180	125	208	121	210	118	195
5	170	123	226	134	230	133	227
6	210	135	205	125	193	122	205

Lokalisation

1	2	6	4	3	5	1
2	4	1	5	6	3	2
3	5	2	3	1	6	4
4	3	4	6	2	1	5
5	6	5	1	4	2	3
6	1	3	2	5	4	6

TABELLE 2b

Versuchsreihe 2a

Normaltiere - Ergotamin 20' vor Pendiomid

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	566	113	1,22	-
Zwischen Verfahren	5	59,997	11.999	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	308	62	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	58,322	58.322	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	2	2	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	16	16	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	1,587	1.587	17,16	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	70	70	-	-
Rest-Varianz	20	1.848	93		
Gesamt-Varianz	35	62.720	1.792		

Versuchsstreuung: $s = 9,6 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\hat{\sigma}(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	118 $\pm$ 8,2			
FH _v	212 $\pm$ 8,2			
F _{5'}	117 $\pm$ 8,2	- 1 $\pm$ 11,6	-	-
FH _{5'}	189 $\pm$ 8,2	- 23 $\pm$ 11,6	0,1 %	23,8 %
F _{45'}	119 $\pm$ 8,2	+ 1 $\pm$ 11,6	-	-
FH _{45'}	194 $\pm$ 8,2	- 18 $\pm$ 11,6	0,1 %	18,7 %

Tabelle

Versuchsreihe 2b

Normaltiere - Ergotamin 20' vor Pendiomid

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.444	489	2,61	-
Zwischen Verfahren	5	68.728	13.746	73,47	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	583	117	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	68.644	68.644	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	3	3	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	1	1	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	78	78	-	-
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	2	2	-	-
Rest-Varianz	20	3.742	187		
Gesamt-Varianz	35	75.497	2.157		

Versuchsstreuung: s = 13,7 mm²

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\sigma(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	126 + 11,6			
FH _v	215 + 11,6			
F _{15'}	125 + 11,6	- 1 + 16,5	-	-
FH _{15'}	211 + 11,6	- 4 + 16,5	-	4,4 %
F _{90'}	125 + 11,6	- 1 + 16,5	-	-
FH _{90'}	210 + 11,6	- 5 + 16,5	-	5,4 %

TABELLE 2d

Versuchsreihe 3

Adrenalektomierte Tiere - Ergotamin 20' vor Adrenalin

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		5' nach Adrenalin-Gabe		45' nach Adrenalin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	180	140	210	138	212	130	170
2	145	128	190	140	160	131	180
3	160	127	222	123	190	135	190
4	200	145	224	139	188	140	182
5	145	126	200	138	200	124	184
6	180	147	224	150	225	150	214

Lokalisation

1	1	6	4	2	3	5
2	3	1	5	4	2	6
3	2	3	6	5	4	1
4	4	2	1	6	5	3
5	5	4	3	1	6	2
6	6	5	2	3	1	4

TABELLE 3

Versuchsreihe 3

Adrenalektomierte Tiere - Ergotamin 20' vor Adrenalin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	3.063	612	5,06	1,0 %
Zwischen Verfahren	5	36.422	7.284	60,20	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	399	80	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	34.472	34.472	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	4	4	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	27	27	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	1.667	1.667	13,78	1,0 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	252	252	2,08	-
Rest-Varianz	20	2.424	121		
Gesamt-Varianz	35	42.308	1.209		

Versuchsstreuung: $s = 11,0 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\sigma(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	136 + 9,4			
FH _v	212 + 9,4			
F _{5'}	138 + 9,4	+ 2 + 13,3	-	-
FH _{5'}	196 + 9,4	- 16 + 13,3	5,0 %	21,0 %
F _{45'}	135 + 9,4	- 1 + 13,3	-	-
FH _{45'}	187 + 9,4	- 25 + 13,3	0,1 %	33,1 %

TABELLE 3c

Versuchsreihe 4

Adrenalektomierte Tiere - Ergotamin 50' vor Adrenalin

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		5' nach Adrenalin-Gabe		45' nach Adrenalin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	210	147	240	137	196	135	190
2	220	140	257	140	178	132	210
3	210	135	242	145	190	145	230
4	200	138	245	133	230	150	218
5	170	127	210	131	180	119	180
6	180	144	272	148	208	141	210
<u>Lokalisation</u>							
1		3	1	2	4	6	5
2		4	2	3	6	5	1
3		6	3	4	5	1	2
4		5	4	6	1	2	3
5		1	6	5	2	3	4
6		2	5	1	3	4	6

TABELLE 4

Versuchsreihe 4

Adrenalektomierte Tiere - Ergotamin 30' vor Adrenalin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	3.431	686	6,20	1,0 %
Zwischen Verfahren	5	61.923	12.385	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	1.152	230	2,08	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	54.367	54.367	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt.(F)	1	1	1	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	12	12	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt.(FH)	1	7.282	7.282	65,84	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	261	261	2,36	-
Rest-Varianz	20	2.212	111		
Gesamt-Varianz	35	68.718	1.963		

Versuchsstreuung: $s = 10,5 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	σ (t) (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	139 $\pm$ 9,0			
FH _v	244 $\pm$ 9,0			
F _{5'}	139 $\pm$ 9,0	0 $\pm$ 12,7	-	-
FH _{5'}	197 $\pm$ 9,0	- 47 $\pm$ 12,7	0,1 %	44,6 %
F _{45'}	137 $\pm$ 9,0	- 2 $\pm$ 12,7	-	-
FH _{45'}	206 $\pm$ 9,0	- 38 $\pm$ 12,7	0,1 %	35,8 %

TABELLE 4c

Versuchsreihe 5a

Normaltiere - Pendiomid 30' vor Ergotamin

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		15' nach Ergotamin-Gabe		45' nach Ergotamin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	180	119	218	121	208	108	200
2	160	120	196	108	156	110	180
3	160	124	207	112	176	110	200
4	180	125	203	116	180	118	181
5	180	127	210	115	178	114	165
6	180	112	208	124	170	120	179

Lokalisation

1	2	1	3	5	4	6
2	3	4	1	2	6	5
3	1	6	4	3	5	2
4	4	5	6	1	2	3
5	6	2	5	4	3	1
6	5	3	2	6	1	4

TABELLE 5a

Versuchsreihe 5b

Normaltiere - Pendiomid 30' vor Ergotamin

Tier Nr.	Gewicht in g	Leerversuch		30' nach Ergotamin-Gabe		60' nach Ergotamin-Gabe	
		FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
1	190	110	206	107	198	106	209
2	180	120	213	120	175	112	174
3	190	122	222	114	210	126	175
4	200	127	235	128	180	115	200
5	180	114	255	119	200	120	200
6	180	110	200	103	170	110	180

Lokalisation

1	3	5	2	6	4	1
2	1	2	6	3	5	4
3	4	6	3	1	2	5
4	5	3	1	4	6	2
5	2	1	4	5	3	6
6	6	4	5	2	1	3

TABELLE 5b

Versuchsreihe 5a

Normaltiere - Pendiomid 30' vor Ergotamin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	946	189	1,88	-
Zwischen Verfahren	5	50.806	10.161	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	120	24	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	47.815	47.815	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	169	169	1,68	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	21	21	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	2.687	2.687	26,66	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	114	114	1,13	-
Rest-Varianz	20	2.015	101		
Gesamt-Varianz	35	53.887	1.540		

Versuchsstreuung: $s = 10,0 \text{ mm}^2$

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\delta(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _V	121 $\pm$ 8,5			
FH _V	207 $\pm$ 8,5			
F _{15'}	116 $\pm$ 8,5	- 5 $\pm$ 12,1	-	-
FH _{15'}	178 $\pm$ 8,5	- 29 $\pm$ 12,1	0,1 %	32,2 %
F _{45'}	113 $\pm$ 8,5	- 8 $\pm$ 12,1	-	-
FH _{45'}	184 $\pm$ 8,5	- 23 $\pm$ 12,1	0,1 %	25,3 %

TABELLE 5c

Versuchsreihe 5b

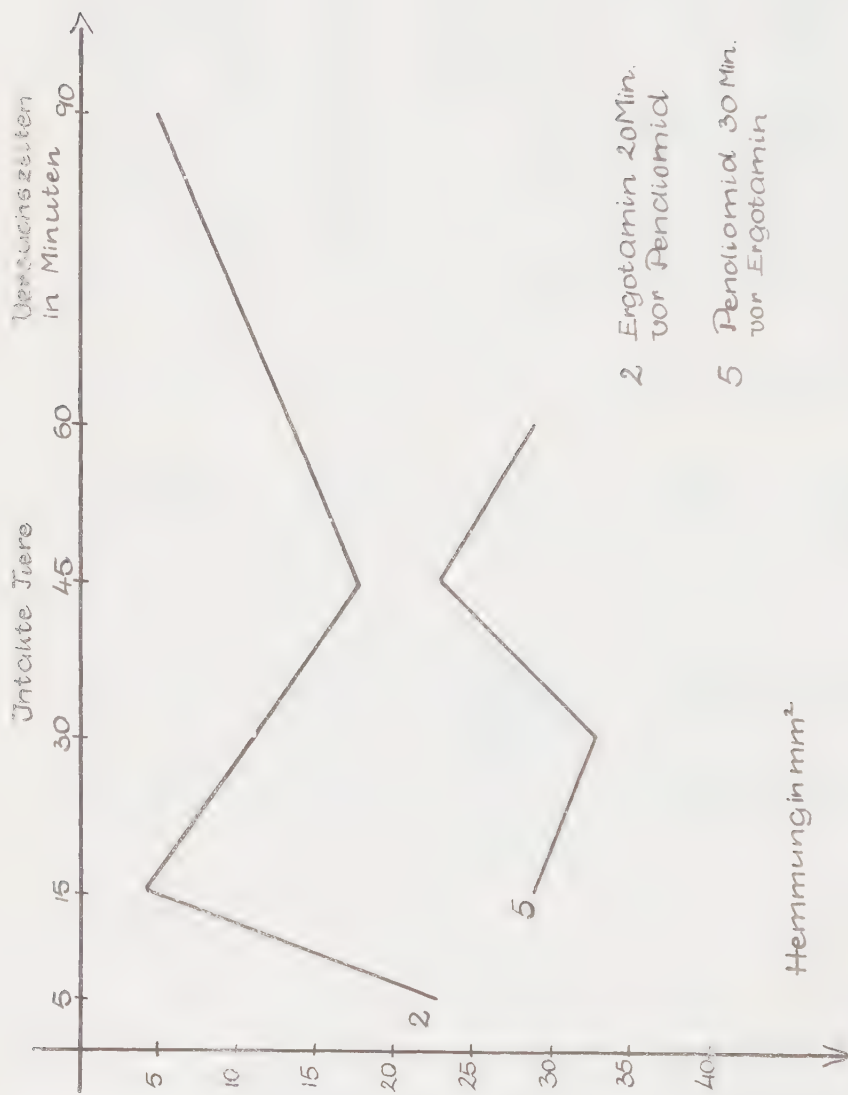
Normaltiere - Pendiomid 30' vor Ergotamin

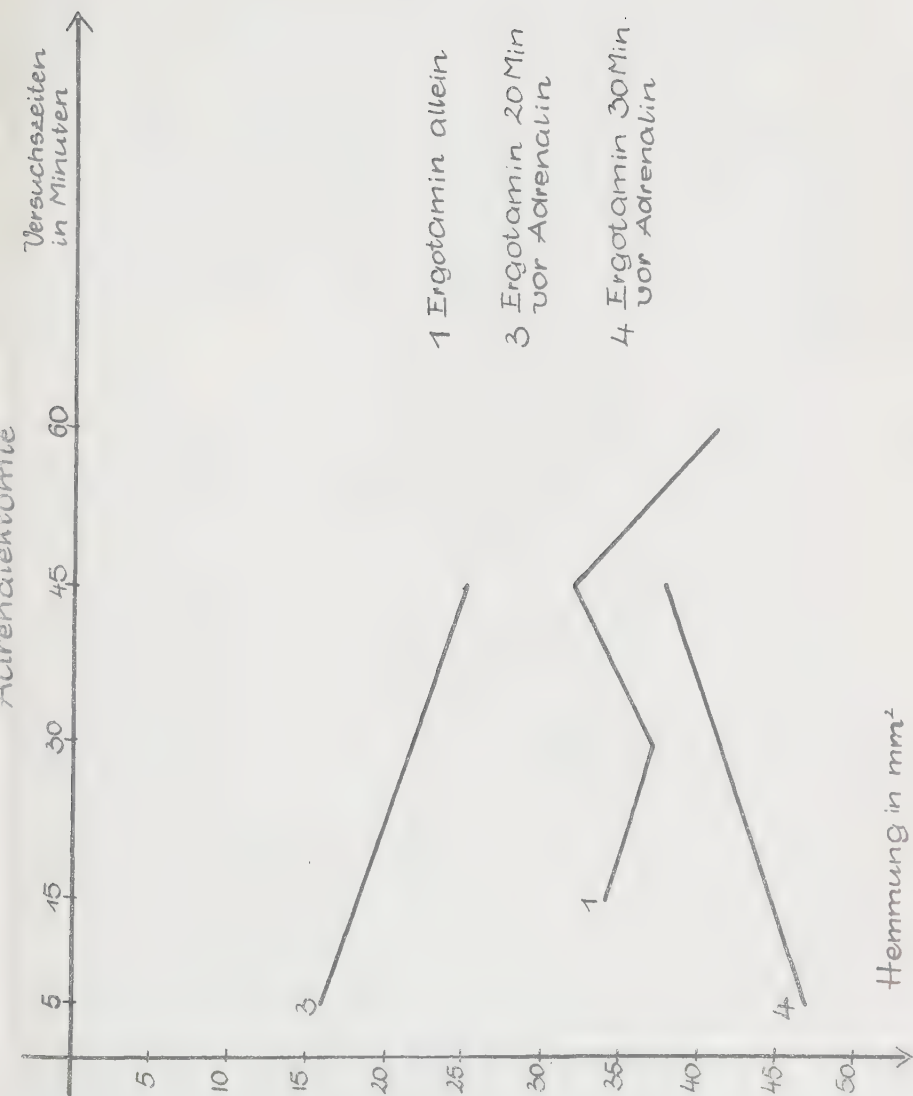
Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.514	503	5,92	1,0 %
Zwischen Verfahren	5	69.686	13.937	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	1.955	391	4,60	1,0 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	65.792	65.792	100,00	0,1 %
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	19	19	-	-
Zwischen Versuchszeiten (F)	1	0	0	-	-
Zwischen Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	3.823	3.823	44,89	0,1 %
Zwischen Versuchszeiten (FH)	1	52	52	-	-
Rest-Varianz	20	1.700	85		
Gesamt-Varianz	35	75.855	2.167		

Versuchsstreuung: s = 9,2 mm²

Versuchsstufe	$\bar{x}$ (mm ²)	$\hat{\sigma}(t)$ (mm ²)	Sicherung %	Hemmung %
F _v	117 + 7,9			
FH _v	222 + 7,9			
F _{30'}	115 + 7,9	- 2 + 11,1	-	-
FH _{30'}	189 + 7,9	- 33 + 11,1	0,1 %	31,3 %
F _{60'}	115 + 7,9	- 2 + 11,1	-	-
FH _{60'}	193 + 7,9	- 29 + 11,1	0,1 %	27,1 %

TABELLE 5d





Die Versuchsergebnisse zeigen, daß Ergotamin bei adrenaletomierten Tieren, wie auch bei intakten Ratten (10), eine deutliche Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität im Spreading-Test hervorruft. Diese Tatsache deckt sich mit den Feststellungen von VOGEL, GEBEL und MAPEK (11), die mit der Methodik des Hyaluronidaseoedems getroffen wurden. Die von GÖNNER-SCHWALM (20) dokumentierte Möglichkeit der Einflußnahme des Ergotamins auf den normalen Adrenalin-Mutspiegel verliert damit an Bedeutung, da bei adrenaletomierten Tieren in diesem Falle keine Hyaluronidasehemmung zu erwarten wäre, wenn man von einem Minimal-Spiegel absieht, der durch weiteres chronisches Gewebe aufrechterhalten werden mag. Andererseits bestätigen die Versuchsergebnisse, daß die Nereulotomomie für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung des Ergotamins nicht erforderlich ist und daß weder eine Stimulierung des Nereulotrennreflexes, noch eine regulative Adrenalinfreisetzung als Erklärung für das Auftreten der Hyaluronidasehemmung herangezogen werden kann. Diese Feststellung wird durch die Tatsache bestätigt, daß auch der Ganglienblocker Pendiomid nicht in der Lage ist, die hyaluronidasehemmende Wirkung des Ergotamins aufzuheben.

Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins wird nach den Versuchen dieser Arbeit bei adrenaletomierten Tieren nicht aufgehoben, sondern bei 20 Minuten vor Adrenalin erfolgter Ergotamin-Gabe lediglich deutlich reduziert. Der Wert 5 Minuten nach Adrenalin-Applikation ist statistisch nur schwach gesichert, wogegen 45 Minuten nach Adrenalin-Injektion die Hyaluronidasehemmung wiederum deutlich wird, wobei zu diskutieren ist, ob zu diesem Zeitpunkt die Ergotamin-Wirkung bereits wieder nachlassend beginnt. Demnach besteht noch eine deutliche Differenz gegenüber den Werten bei Ergotamin-Gabe 30 Minuten vor Adrenalin, die nach GÖNNER-SCHWALM (20) ein selbiger Zeitintervall zwischen den beiden Applikationen darstellt. Es bleibt jedoch die Feststellung, daß die Hyaluronidasehemmung bei adrenaletomierten Tieren in jedem Falle höher liegt, als bei intakten Ratten. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann vorläufig nicht gegeben werden. Auch ist ein höherer Ausgangswert bei adrenaletomierten Tieren gegenüber intakten Ratten denkbar, der durch einen erhöhten Basalwert erklärt werden könnte, da auch die peripheren Wirkungen des Ergotamins auf das Adrenalin bei adrenaletomierten Tieren nur in abgeschwächtem Ausmaß zu beobachten sind.

Schließlich wurde versucht, den Einfluß des Ergotamins auf die Wirkung eines Ganglienblockers hinsichtlich des Hyaluronidase-Spreading-Testes zu erfassen, wobei eine mäßige Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität festgestellt wurde. Es läßt sich bei dieser Versuchsreihe nicht sicher entscheiden, welche gegenseitigen Beeinflussungen hier vorliegen, da die Einwirkungen des Pendiomids auf die Hyaluronidasehemmung nicht eindeutig geklärt sind. Nach SCHWALM (20) bewirkt das Ergotamin schon in sehr niedrigen Konzentrationen eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität in Ganglien, die von SCHWALM (20) bisher nicht gefunden wer-

den konnte. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die Versuche dieser Arbeit zwar Feststellungen getroffen werden konnten, aber keine endgültige Klärung der Ergotaminwirkungen auf das Hyaluronidase-Spreading herbeigeführt wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorgelegten Arbeit wurde unter Anwendung des auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quadrat-Testes die Beeinflussung der Hyaluronidaseaktivität durch Ergotamin untersucht.

Ergotamin löste allein bei adrenaletomierten Tieren eine Hemmung der Hyaluronidase-Wirkung aus. Auch die Nebenhierenmarz-Blockade durch Pendiomid hatte keinen Einfluß auf den das Hyaluronidase-Spreading hemmenden Effekt des Ergotamins.

Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins wurde an adrenaletomierten Tieren durch Ergotamin, das 20 bzw. 30 Minuten vor der Adrenalin-Applikation gegeben wurde, nicht aufgehoben. Es lies sich beobachten, daß die Hyaluronidasehemmung bei adrenaletomierten Tieren in jedem Falle höher lag als bei intakten Tieren.

Außerdem wurde an intakten Ratten eine Ergotamin-Applikation vor Gabe des Ganglienblockers Pendiomid untersucht. Es trat eine mäßige Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auf.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Mathies, H. : Fortschr. d. Med. 74, 35 (1956)
- 2) Mathies, H. u. Jankowski, A. :
 Klin. Wschr. 35, 1676 (1957)
- 3) Mathies, H. : Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 4) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D. :
 Med. exp. I, 64 (1959)
- 5) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M. :
 Ärztl. Forsch. XIV, I/160 (1960)
- 6) Mathies, H. u. v. Werther, G. :
 Arzneimittelforsch. 9, 576 (1959)
- 7) Mathies, H. : Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 8) Mathies, H. : Med. Mschr. 12, 685 (1958)
- 9) Mathies, H. u. v. Werther, G. :
 Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
- 10) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforsch. 17, 375 (1958)
- 11) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 12) Domenjoz, R. : Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 13) Mathies, H. : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64. Kongr. 1958
- 14) Mathies, H. : Ärztl. Forsch. XII, I/87 (1958)
- 15) Mathies, H. : Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
- 16) Eichholtz, F. : Lehrb. d. Pharmakol., Springer Berlin-Göttingen-
 Heidelberg, 80 (1957)
- 17) Mathies, H., Oestreich, G. u. Schwalbach, K. :
 in Vorbereitung
- 18) Mathies, H. u. Schlierf, G. :
 Med. Exp. 2, 334 (1960)
- 19) Mathies, H. u. Reindl, W. :
 im Manuskript
- 20) Mathies, H. u. Kramer, H. -J. :
 in Vorbereitung

- 21) Mathies, H. : Arch. exp. Path. Pharmacol. 240, 31 (1960)
- 22) Mathies, H. : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65. Kongr. 1959
- 23) Loenicker, E. : Diss. München in Vorbereitung
- 24) Schwalbach, K. : Diss. München 1959
- 25) Vogel, G., Uebel, H. u. Marek, M. -L. :
Zschr. ges. exp. Med. 134, 1 (1960)
- 26) Gönnerwein, R. : Diss. München in Vorbereitung
- 27) Schuster, H. : Diss. München in Vorbereitung

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich
Herrn Professor Dr. W. SEITZ herzlich für
die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Dr. H. MATHIES für die wertvollen Hin-
weise und Anregungen.

Herrn Dipl. -Math. K. LIEBRICH danke
ich für die statistische Auswertung der
Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 31. Mai 1937 wurde ich als drittes von fünf Kindern des Dr. med. Walter Junginger, Facharzt für Chirurgie, und seiner Ehefrau Liselotte, geborene Dreßler, in Vaihingen a. d. Enz geboren.

Von 1943 bis 1947 verbrachte ich meine Schulzeit an der Volksschule und bis 1953 am Progymnasium in Vaihingen. Während der letzten drei Jahre bis zum Abitur 1956 besuchte ich das naturwissenschaftliche Gymnasium in Möhlacker.

Im Wintersemester 1956 begann ich in Tübingen das Studium der Medizin und legte dort 1959 die ärztliche Vorprüfung ab. Nachdem ersten klinischen Semester in Tübingen studierte ich ein Semester in Hamburg und immatrikulierte mich im Wintersemester 1960 in München, wo ich mein Studium mit dem Staatsexamen 1963 beendete.

